

CHLAMYDIA PNEUMONIAE КАК ФАКТОР ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Гаджиева З.Г., Хасаев А.Ш.

Дагестанская Государственная медицинская академия, кафедра внутренних болезней № 1, Махачкала

Резюме

Цель нашего исследования — определение сероэпидемических связей Chlamydia pneumoniae (ХП) по титру антител классов IgA и IgG, с ишемической болезнью сердца (ИБС) в условиях г. Махачкала. Всего обследовано 122 больных ИБС (средний возраст — $54,6 \pm 0,72$ года). Контрольная группа составила 40 человек (средний возраст — $43,8 \pm 1,28$ года). Определение антител проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа. Установили, что показатель инфицированности ХП по IgG у больных ИБС практически не отличался от обнаруженного в контрольной группе ($p > 0,05$). Разница же по наличию анти-ХП-IgA у больных и здоровых была почти четырехкратной: 74,5% и 20,0%, соответственно ($p < 0,001$). Достоверная разница в инфицированности ХП между группами больных со стабильной и нестабильной стенокардией наблюдалась и по IgA ($p < 0,02$), и по IgG ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют, что перенесенная ранее инфекция ХП и бактерионосительство не связаны с показателями заболеваемости ИБС. Только острая инфекция ХП ассоциировалась с клинически манифестной ИБС.

Ключевые слова: Chlamydia pneumoniae, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, нестабильная стенокардия.

Исследования, проведенные в последнее десятилетие, позволяют со значительной долей уверенности предполагать вовлечение инфекционных агентов в патогенез атеросклероза. Обнаружено, что в тканях и крови больных атеросклерозом присутствуют вирусы простого герпеса [1], цитомегаловирусы [2], Helicobacter pylori [3, 4], Chlamydia pneumoniae [5, 6, 7, 8]. Сообщается об обнаружении у ряда больных атеросклерозом полиинфицирования [1, 4, 9]. Анализ литературного материала создает впечатление, что Chlamydia pneumoniae является наиболее значимой инфекцией, ассоциированной с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Известно, что распространенность инфекции в различных регионах может сильно отличаться. Распространенность этих инфекций среди больных ИБС на территории России практически не изучена. Имеются лишь единичные исследования, которые не могут отражать ситуацию на всей территории страны.

Целью нашего исследования было определение сероэпидемических связей Chlamydia pneumoniae (ХП) с ИБС в г. Махачкала.

Материал и методы

В программу нашего исследования входило изучение распространенности инфекции ХП среди больных ИБС, лечившихся стационарно в кардиологических отделениях г. Махачкала. Наличие хламидийной инфекции определялось по титру антител к ХП класса Ig A, отражающих активно текущий инфекционный процесс, и Ig G, более характерных для хронической инфекции. Обследование проводили в течение первой недели после госпитализации. Всего обследовано 122 больных ИБС (средний возраст — $54,6 \pm 0,72$ года, 34-66); из них мужчин — 92 (средний возраст —

$53,1 \pm 0,83$ года, 34-65), женщин — 30 (средний возраст — $59,43 \pm 1,04$ лет, 44 - 66). Длительность заболевания составила от нескольких дней до 15 лет. Основная группа обследованных включала больных стабильной стенокардией III-IV ФК, впервые возникшей стенокардией, прогрессирующей стенокардией и острым инфарктом миокарда. Контрольная группа составила 40 человек без клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний и легочной патологии (средний возраст — $43,8 \pm 1,28$ года, 29-58), из них мужчин — 24 (средний возраст — $43,7 \pm 1,78$ года, 30-58), женщин — 16 (средний возраст — $44,0 \pm 1,89$ года, 29-55). Определение антител проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием диагностических тест-систем Immunocomb фирмы "Organics-Biograd" (Израиль). Титры Ig A $> 1:8$ и Ig G $> 1:16$ считались диагностически значимыми [10].

Результаты и обсуждение

В контрольной группе практически здоровых лиц положительная серологическая реакция на антитела класса IgG к ХП наблюдалась у 77,5% обследованных (рис. 1). Положительная реакция на антитела класса IgA определялась только в 20,0% случаев ($p < 0,001$).

У больных ИБС положительная реакция на наличие антител к ХП класса IgG обнаружена в $86,0 \pm 3,14\%$ случаях. Этот показатель практически не отличался от обнаруженного в контрольной группе ($p > 0,05$). Однако разница была значительной, почти четырехкратной, по частоте положительной реакции на антитела класса IgA ($p < 0,001$). Положительная реакция на антитела к ХП класса IgA наблюдалась у $74,5 \pm 3,94\%$ больных ИБС. Между инфицированностью ХП по IgA и заболеваемостью ИБС функциональная связь оказалась умеренно выраженной ($r = 0,48$).

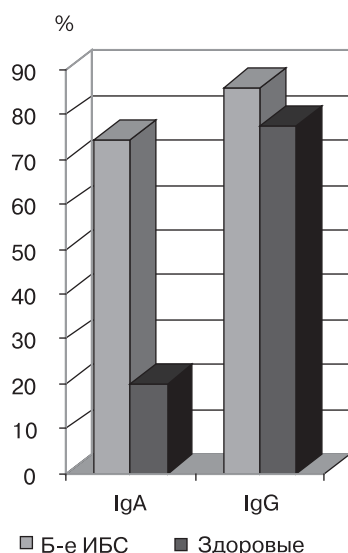


Рис. Частота (в %) положительных реакций на антитела к хламидиям у больных ИБС и здоровых лиц

Почти одинаковая инфицированность ХП у больных ИБС и лиц контрольной группы, оцениваемая по титру антител класса IgG указывает на то, что эта инфекция довольно распространена среди населения. Однако, обнаружение функциональной связи инфекции ХП с ИБС по титру антител класса IgA указывает, что реинфекция или обострение старой инфекции может спровоцировать прогрессирование уже имеющегося клинически проявляющегося или скрыто протекающего атеросклероза.

Такие данные позволяют ожидать наличие функциональной связи не только между ИБС и инфицированностью ХП, но также между группами больных с разной степенью тяжести ИБС (табл. 1). Действительно, разница в инфицированности ХП наблюдалась не только между больными ИБС и клинически здоровыми лицами из контрольной группы, но и между группами больных со стабильной и нестабильной стенокардией ($p < 0,02$). У них же разница в инфицированности ХП, хотя и менее выраженная, отмечалась и по реакции на антитела класса IgG ($p < 0,05$). При этом следует отметить, что при анализе материала с учетом прогрессирования патологического процесса коэффициент корреляции возрастал ($r = 0,61$).

Различия в инфицированности ХП наблюдались также и между группами больных с различными кли-

ническими формами ИБС (табл. 2). У больных стабильной стенокардией положительная реакция на антитела класса IgA отмечалась в $47,0 \pm 12,1\%$, а в группе больных прогрессирующей стенокардией еще выше — у $80,3 \pm 5,0\%$, разница почти двухкратная ($p < 0,02$). Между этими группами больных наблюдалась значимая разница и по частоте положительной реакции с антителами класса IgG. У больных стабильной стенокардией инфицированность ХП, по данным реакции на антитела этого класса, составляла, в среднем, $64,7 \pm 11,5\%$, а в группе больных с прогрессирующей стенокардией она достигала $90,1 \pm 3,8\%$ ($p < 0,05$).

У больных с впервые возникшей стенокардией инфицированность ХП по классу антител IgA составляла, в среднем, $77,7(8,8\%)$. Это существенно выше, чем в группе больных со стабильной стенокардией ($p < 0,05$), и намного выше, чем у практически здоровых лиц из контрольной группы ($p < 0,001$). Инфицированность ХП по классу антител IgG среди больных с впервые возникшей стенокардией также выше, чем у больных со стабильной стенокардией, в среднем, $90,9 \pm 6,1\%$ против $64,7 \pm 11,5\%$, однако эта разница не достигала статистической значимости ($p > 0,05$). Различия в инфицированности ХП по этому классу антител, в сравнении с контрольной группой, мы не отметили.

У больных инфарктом миокарда показатели инфицированности ХП по антителам IgA также оказались более высокими, чем у больных со стабильной стенокардией ($p < 0,05$). Однако по классу IgG ассоциированных антител наблюдаемая нами разница в инфицированности между этими группами больных не достигла значимой величины ($p > 0,05$).

Инфицированность ХП по классу IgA была связана умеренной корреляционной связью с прогрессированием ИБС ($r = 0,31-0,40$). Степень корреляции увеличивалась при включении в анализ больных с острым инфарктом миокарда. Эти данные позволяют предположить, что инициация и прогрессирование ИБС связаны с возникновением острой или обострением старой инфекции ХП.

Между больными ИБС и здоровыми имелись заметные различия и по титру антител класса IgA к ХП (табл. 3). Различия были особенно заметными в титре антител 1:8-1:16 и 1:64 и выше. Низкие титры чаще

Таблица 1

Частота выявления положительных реакций на антитела к хламидиям у больных с различными формами ИБС и в контроле

Группы обследованных	Кол-во обследованных (n)	ХП-IgA+ (n, %)	ХП-IgG+ (n, %)
Практически здоровые	40	8 ($20,0 \pm 6,3\%$)	31 ($77,5 \pm 6,6\%$)
Стабильная стенокардия напряжения	17	8 ($47,0 \pm 12,1\%$)	11 ($64,7 \pm 11,5\%$)
Нестабильная стенокардия	85	68 ($80,0 \pm 4,3\%$)	77 ($90,5 \pm 3,1\%$)
Коэфф. корреляции (r)		0,6	0,3

Таблица 2

Частота выявления положительных реакций на антитела к хламидиям у больных с острыми и хроническими формами ИБС

Форма ИБС	Число обследованных (n)	Возраст, лет	ХП-IgA + (n, %)	ХП-IgG + (n, %)
Стабильная стенокардия напряжения	17	55,6±1,7	8 (47,0±12,1%)	11 (64,7±11,5%)
Прогрессирующая стенокардия напряжения	61	55,3±0,9	49(80,3±5,0%)*	55(90,1±3,8%)*
Впервые возникшая стенокардия напряжения	22	50,5±1,9	17 (77,7±8,8%)*	20 (90,9±6,1%)
Острый инфаркт миокарда	18	54,7(1,8	15 (83,3(8,7%)*	16 (88,8(7,4%)

* p < 0,05

Таблица 3

Распределение больных ИБС и здоровых лиц по уровню титров ХП-IgA

Титры IgA	IgA+ больные ИБС, n=91	IgA+ здоровые, n=8	p
Низкие титры 1:8-1:16	24 (26,3±4,6%)	7 (87,5±11,6%)	<0,001
Средние титры 1:32	21 (23,0±4,4%)	1 (12,5±11,6%)	>0,05
Высокие титры 1:64 и выше	46 (50,5(5,2%)	0	<0,001

наблюдались в контрольной группе ($p < 0,001$). У большинства же больных ИБС выявлялся титр антител 1:64 и выше. Ни у одного здорового человека не было положительной реакции с таким титром ($p < 0,001$). При таком анализе материала корреляционный индекс был равен 0,42.

Каких-либо существенных различий по титру антител класса IgG между больными ИБС и здоровыми людьми того же возраста из контрольной группы нами обнаружено не было. Эти данные свидетельствуют, что перенесенная ранее инфекция ХП и бактерионосительство существенно не связаны с показателями заболеваемости ИБС. Только острая инфекция ХП ассоциирована с клинически манифестной ИБС.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что хламидийная инфекция довольно широко распространена среди обследованного населения республики. Об этом говорит высокий процент положительных реакции на ХП по антителам класса IgG и относительно небольшой процент лиц с высоким титром антител класса IgG у здоровых лиц контрольной группы. Необходимо отметить, что среди больных ИБС чаще встречались лица с высоким титром антител класса IgG, чем среди здоровых. Повышение титров антител, ассоциированных с IgG, является признаком перенесенного в ближайшем прошлом обострения инфекции.

Иными оказались результаты исследования у больных ИБС инфицированности ХП по реакции с антителами класса IgA. Достоверные различия в инфицированности ХП по IgA наблюдались при сравнении групп больных ИБС и здоровых в целом и в зависимости от прогрессирования заболевания, а также при сопоставлении по титру антител. При всех этих сопоставлениях нами была обнаружена корреляционная связь между показателями инфицированности

ХП по IgA и заболеваемости ИБС. Наличие такой связи говорит о возможности развития при инфекции или реинфекции ХП обострений ИБС.

Механизмы влияния ХП на атерогенез остаются неуточненными. Согласно одной из гипотез — повреждения эндотелия — ХП (ХП обладает тропностью к эндотелию сосудов), запускает каскад биохимических и иммунологических механизмов атерогенеза [11, 12, 13]. Такая точка зрения требует обсуждения. Во-первых, ХП — широко распространенная инфекция. Наши данные подтверждают это мнение. Во-вторых, инфицирование населения начинается еще в молодом возрасте, но ИБС чаще возникает после 40 лет. Отсюда следует, что инфицирование ХП не является самодостаточным для развития клинически выраженного атеросклеротического процесса.

Нам представляется, что можно говорить о провоцирующей роли ХП в развитии и прогрессировании атеросклеротического процесса, который начался в организме под влиянием других атерогенных факторов. Проникновение ХП в эндотелий, уже пораженный атеросклеротическим процессом, теоретически может способствовать нарастанию иммуно-воспалительных реакций с дальнейшим прогрессированием морфологических изменений и тромбообразования в сосудах [12, 14, 15].

Выводы

Положительные титры анти-ХП-IgG не имеют значения для прогнозирования дестабилизации коронарного атеросклероза у больных ИБС. Повышенные титры анти-ХП-IgA ассоциированы с манифестацией и прогрессированием стенокардии. Острая инфекция ХП или обострение хронической, в сочетании с другими факторами, видимо, может играть важную роль в ускорении и усугублении течения ИБС.

Литература

1. Абакумова Ю. В. Показатели инфекционного процесса при атеросклерозе и их значение. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук.- Оренбург, 1999.- С. 4.
2. Стакишайтис Д.В., Каменева А.М., Стрибинскене Л.А. Латентная цитомегаловирусная инфекция, аполипопротеиды В и А-1 в плазме крови и атерогенез // Клиническая медицина.- 1993.- №4.- С. 28-30.
3. Mendall M.A., Goggin P.M., Molineaux N et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease // Br Heart J.-1997.-Vol. 71.- P.437-439.
4. Patel P., Mendall M.A., Carrington D. et al. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors// BMJ.- 1995.- Vol. 311(7007).- P. 711-4.
5. Гурфинкель Э., Бозович Х., Дарока А. и др. Рандомизированное исследование применения рокситромицина при лечении коронарных симптомов без Q-зубцов на ЭКГ // Междунар. мед. журнал.- 1998.- № 2.- С. 128-132.
6. Самсыгина Г.А., Щербакова М.Ю., Мурашко Е.В. и др. Инфекция *Chlamydia pneumoniae* как вероятный фактор риска развития атеросклероза // Междунар. мед. журнал.- 1998.- № 2.- С. 133-135.
7. Gupta S., Leatham E.W., Carrington D. et al. Elevated *Chlamydia pneumoniae* anti-bodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction // Circulation.- 1997.- Vol. 96 (2).- P. 404-407.
8. Mendall M.A., Carrington D., Strachan D.P. et al. *Chlamydia pneumoniae*: risk factors for seropositivity and association with coronary heart disease // J. Infect.- 1995.- Vol. 30 (2).- P. 121-8.
9. Gurfinkel E. P., Rozlosnik J., Bozovich G., Duronto E., Dos-Santos A., Mautner B. Ig G antibodies to chlamydial and mycoplasma infection plus C-reactive protein related to poor outcome in unstable angina // Arch. Inst. Cardiol. Mex.- 1997.- Vol. 67 (6).- P. 462-8.
10. Barnes R.C. Laboratory diagnosis of human chlamydial infections // Clin. Microbiol. Rev.-1989.-Vol.2.-P. 119-136.
11. Осипов С.Г. Иммунология атеросклероза и ишемической болезни сердца.- Томск, 1985.-С.17-18.
12. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса // Российск. Кардиол. журнал.-1999.-№5.-С.48-55.
13. Laitinen K., Laurila A., Pyhala L. et al. *Chlamydia pneumoniae* infection induces inflammatory changes in the aortas of rabbits // Infect. Immun.-1997.-Vol. 65.- P. 4832-4835.
14. Halme S., Syrjala H., Bloigu A. et al. Lymphocyte responses to *Chlamydia* antigens in patients with coronary heart disease // Eur. Heart J.-1997.-Vol. 18(7).-P. 1095-1101.
15. Vergassola R., Mazzoli S., Fantini A. et al. Anti-*Chlamydia pneumoniae* antibodies and production of interleukin 6 in acute myocardial infarct // G. Ital. Cardiol.-1997.-Vol. 27(5).-P. 470-475.

Abstract

*The aim of our study was to determine seroepidemiological links of *Chlamydia pneumoniae* (CP), by IgA and IgG antibodies titers, with Coronary Heart Disease (CHD) in Makhachkala. A total of 122 coronary patients (average age of $54,6 \pm 0,72$ years) has been assessed (mean age of 54, 60, 72 years). The control group was made of 40 subjects (mean age $43,8 \pm 1,28$ years). Antibodies detection was made by means of solid phase immune enzyme assay. CP prevalence value in coronary patients has been found to have almost no difference from the one detected in the control group ($p > 0,05$). At the same time the difference in anti-CP-IgA in patients and healthy subjects was almost fourfold: 74,5% and 20,0%, respectively ($p < 0,001$). A reliable difference in CP prevalence between groups of patients with stable and unstable angina was observed in IgA ($p < 0,02$) and in IgG ($p < 0,05$) as well. The data show previous CP infection and bacteria hosting not to be connected to CHD prevalence values. Only acute CP infection was associated with clinically manifest CHD.*

Keywords: *Chlamydia pneumoniae*, Coronary Heart Disease, atherosclerosis, unstable angina.

Поступила 5/12-2001